

Zika Outbreak: What You Need to Know

Luh Ade Wilan Krisna¹

Abstract

The *Zika virus (ZIKV)* is a flavivirus related to Dengue, Yellow Fever virus, Japanese encephalitis virus and West Nile virus. It is responsible for mosquito-transmitted infection known as Zika fever or Zika disease. Zika Virus is commanding worldwide attention recently because researchers have found evidence that Zika may be linked to birth defects and neurological conditions like microcephaly and Guillain-Barré syndrome in adults.

Zika virus infection is among the nationally notifiable diseases in the South East Asia including Indonesia. State and local health departments should be informed by healthcare professionals of suspected cases of Zika virus infection to facilitate diagnosis and to reduce the risk of local transmission.

Most cases of Zika virus infection are mild and self-limited. Owing to the mild nature of the disease, more than 80% of Zika virus infection cases likely go unnoticed. However, serious complications have been reported in rare cases, including Guillain-Barré syndrome.

Key words: *Zika virus, flavivirus, microcephaly, Guillain-Barre Syndrome*

PENDAHULUAN

Virus Zika (ZIKV) merupakan golongan genus Flavivirus; seperti flavivirus lainnya, virus zika adalah virus RNA *single-standed* yang terbungkus ikosahedral – kumpulan lipid dilindungi oleh tonjolan padat yang terdiri dari membran dan glikoprotein¹.

Pada banyak kasus, infeksi virus zika menyebabkan penyakit *self-limited* yang ringan. Masa inkubasinya sekitar 3-12 hari. Karena sifat penyakit yang ringan, lebih dari 80% kasus infeksi virus zika mungkin tidak diketahui. – Spektrum penyakit virus zika tumpang-tindih dengan yang lainnya yaitu infeksi arboviral, tapi beruam (makulopapular dan mungkin termediasi imun)².

Pada April 2016, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) memperingatkan risiko tinggi akibat infeksi virus zika, ditandai dengan peningkatan vektor nyamuk (30 negara bagian Amerika dari 12 yang diperkirakan sebelumnya) dan risiko perpindahan penduduk yang berhubungan dengan Olimpiade 2016 di Brazil³.

Virus zika pertama kali ditemukan pada monyet rhesus febrile di hutan Zika Entebbe, Uganda dan dilaporkan menginfeksi para pekerja lapangan tidak

^{1,2,3}, Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Denpasar
Korespondensi : Luh Ade Wilan Krisna¹, Jurusan Analis Kesehatan, Poltekkes Denpasar, Jalan Sanitasi No. 1 Sidakarya, Denpasar-Bali 80224, Indonesia.
Telp. +62-361-710 527, Fax. +62-361-710 448
Email : wilankrisna@gmail.com

lama setelahnya.¹ Saat ini, virus Zika diketahui tersebar luas di Afrika. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) menyebutkan bahwa beberapa negara Amerika dan kepulauan pasifik sebagai wilayah transmisi virus aktif. Infeksi virus zika merupakan penyakit yang harus dilaporkan secara nasional di Amerika Serikat. Badan kesehatan negara dan wilayah di Negara tersebut harus menginformasikan terjadinya kasus infeksi virus zika untuk membantu diagnosis dan mengurangi risiko transmisi lokal^{4,5}.

Kasus virus Zika juga terjadi di Indonesia, namun untuk kasus kelahiran bayi dengan *microcephaly* dari penderita Zika belum ditemukan. Lembaga Eijkman mencatat ada lima kasus virus Zika di Indonesia, yaitu: (1) pada tahun 1981 dilaporkan terdapat satu pasien di rumah sakit Tegalyoso, Klaten, Jawa Tengah; (2) pada tahun 1983 dilaporkan terdapat 6 dari 71 sampel di Lombok, NTB; (3) pada tahun 2013 dilaporkan seorang turis perempuan dari Australia positif terinfeksi virus Zika setelah 9 hari tinggal di Jakarta; (4) pada tahun 2015 dilaporkan seorang turis dari Australia terinfeksi virus Zika setelah digigit monyet di Bali; dan (5) pada tahun 2015-2016 Lembaga Eijkman melaporkan seorang pasien di Provinsi Jambi positif terinfeksi virus Zika. Bulan Agustus 2016 di Singapura, tercatat ada 41 orang yang positif

terinfeksi virus ini, sedangkan pada April 2016 di Vietnam mengonfirmasi ada 2 orang yang terinfeksi virus Zika⁵.

Temuan-temuan ini cukup mengejutkan mengingat virus Zika endemik di kawasan Afrika, Amerika, dan area Pasifik. Virus ini terbilang langka di kawasan Asia Tenggara. Oleh karena itu, perlu adanya ulasan mengenai apa sebenarnya virus Zika, bagaimana patogenesisnya, tindakan kuratif dan preventif apa saja yang perlu diketahui masyarakat untuk mencegah dampak berupa cacat lahir ataupun kematian.

PEMBAHASAN

Klasifikasi Sistematis Virus Zika

Group: Group IV ((+)ssRNA)

Family: Flaviviridae

Genus: Flavivirus

Species: virus zika

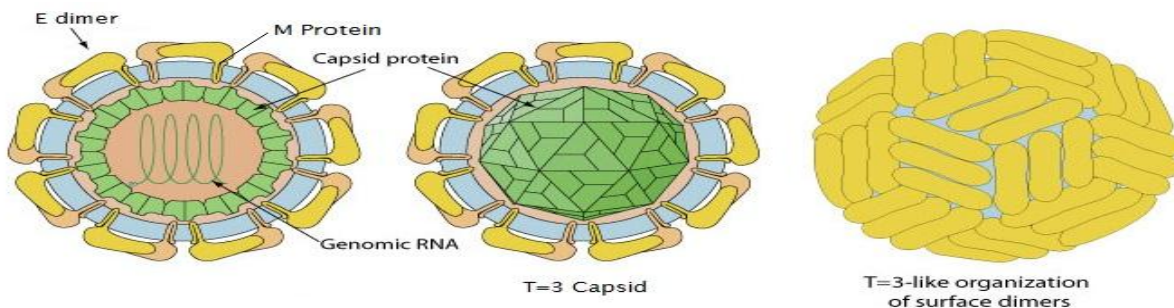
Virus zika adalah molekul RNA *single-stranded* positif dengan panjang dasar 10794 dengan dua *non-coding regions flanking regions* yang dikenal sebagai NCR 5' dan NCR 3'. Kerangka baca terbuka pembacaan virus zika adalah: 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' dan kode untuk poliprotein yang kemudian terbelah menjadi kapsid (C), membran prekursor (prM), bungkus (E) dan protein non struktural (NS). Protein E membangun sebagian besar permukaan virus dan terlibat dalam replikasi seperti pengikatan sel inang dan fusi membran.

NS1, NS3, dan NS5 adalah protein tidak berubah bentuk yang berukuran besar sementara protein NS2A, NS2B, NS4A, dan NS4B adalah protein hidrofobik yang lebih kecil. Di dalam NCR 3' terdapat 428 nukleotida yang berperan dalam penerjemahan, pembungkusan RNA, stabilisasi genome siklisasi, dan rekognisi. NCR 3' membentuk struktur *loop* dan NCR 5' memungkinkan penerjemahan melalui katup nukleotida atau protein genome^{1,21,22}.

Struktur Virus Zika

Virion zika biasanya berbentuk ikosahedral. Terbungkus dengan diameter 18-45 nanometer. Genomnya adalah RNA strand positif yang diselubungi kapsida dan dikelilingi membran. RNA terdiri dari 10.794 nukleotida yang mengkodekan 3.419 asam amino^{1,21}.

Struktur Virus ZIKA



ZIKV adalah virus RNA yang mengandung 10.794 nukleotida yang mengkodekan 3.419 anggota *clade* dalam klaster vektor nyamuk penular flavivirus. Penelitian di hutan Zika menyatakan bahwa infeksi ZIKV dengan *blunted the viremia* disebabkan oleh virus

demam kuning pada monyet^{19,23}.

Epidemiologi

Infeksi global akibat virus zika belum dilaporkan secara luas karena perjalanan asam amino. Homolog 90% dengan virus Spondweni; virus tersebut merupakan klinis asimtomatik, kemiripan klinis infeksi lain dengan flavivirus lain (dengue; chikungunya), dan karena kesulitan memastikan diagnosis⁶.

Berdasarkan laporan kasus sporadis, survei entomologis, dan survei seroprevalensi, infeksi virus zika telah dilaporkan ada di beberapa inang, termasuk manusia, primata, dan nyamuk, di 14 negara di seluruh Afrika, Asia, dan Oseania pada tahun 2014⁹. Penyebaran infeksi virus zika di Uganda sebesar 6.1% pada tahun 1952 dari 99 penduduk¹⁰. Penyebaran infeksi virus zika

sebesar 7.1% ditemukan di Jawa, Indonesia pada tahun 1977-1978 dari pasien yang dirawat karena demam¹¹. Sejak virus zika diisolasi pada tahun 1947, penyakit infeksi telah menyebar ke Afrika, terutama di Asia Tenggara. Hingga 2007, dilaporkan adanya

kasus sporadis penyakit virus zika pada manusia. Pada tahun 2007, Yap Island di Micronesia melaporkan wabah infeksi virus zika yang ditransmisikan melalui *Aedes hensilli*⁵. Setelah itu, pada tahun 2013 dan 2014, epidemik infeksi virus zika terjadi di Polinesia Perancis, New Kaledonia, Cook Islands, dan Easter Islands¹².

Pada bulan Mei 2015, Brazil melaporkan wabah infeksi virus zika di Amerika. Kementerian Kesehatan Brazil memperkirakan ada sekitar 440.000-1.300.000 kasus infeksi virus zika pada Desember 2015¹³. *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* dianggap sebagai vektor transmisi virus zika. Sejak saat itu, infeksi tersebut telah menyebar dengan cepat ke beberapa negara lain, menjadi wabah. Hubungan infeksi virus zika dengan sindrom *Guillain-Barre* (GBS) dan cacat kelahiran bawaan (khususnya *microcephaly*) di tengah-tengah wabah infeksi virus zika yang sedang terjadi di Brazil masih berada dalam penyelidikan^{13,14}.

Pada Maret 2016, WHO melaporkan bahwa virus zika secara aktif berputar di 38 negara dan teritori, 12 di antaranya telah melaporkan peningkatan kasus GBS atau bukti laboratorium adanya virus zika di antara pasien penyakit GBS.¹⁵

Pada Juni 2016, sebanyak 591 laboratorium menyatakan infeksi virus zika dihasilkan melalui transmisi bawaan vektor lokal.

Dilaporkan ada sebelas kasus ditransmisikan secara seksual, dan satu kasus berhubungan dengan sindrom *Guillain-Barre*. Negara teritorial AS mendapatkan 935 kasus lokal hasil laboratorium infeksi virus zika dan 4 kasus berkenaan dengan perjalanan. Dilaporkan juga lima kasus berhubungan dengan sindrom *Guillain-Barre*¹⁶.

Patofisiologi

Seperti banyak favivirus lain, virus zika ditransmisikan oleh antropoda: nyamuk *Aedes*, termasuk *Aedes aegypti*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes albopictus*, *Aedes vittatus*, *Aedes furcifer*, *Aedes hensilli*, dan *Aedesapicoargenteus*. Juga melalui transmisi seksual antar manusia^{6,7}.

Virus zika mudah beradaptasi untuk tumbuh di berbagai inang, mulai dari antropoda hingga vertebrata. Penempelan virus ke penerima seluler tak teridentifikasi dimediasi oleh glikoprotein E (*envelope*). Hal ini diikuti oleh serapan endositik, pengelupasan nukleokapsida dan pelepasan virus RNA ke sitoplasma. Poliprotein virus diproduksi dan dimodifikasi oleh retikulum endoplasma. Virion yang belum matang terkumpul dalam retikulum endoplasma dan vesikula sekretorik sebelum dilepaskan⁶.

Sirohi *et al* menjelaskan struktur virus zika dewasa berdasarkan mikroskopi *cryoelectron*. Rangkaian virus yang diketahui sebagai struktur flavivirus dengan

pengecualian hampir 10 asam amino di sekeliling glikosilasi Asn154 pada tiap 180 glikoprotein E mengandung cangkang ikosahedral. Karbohidrat pada ikosahedral merupakan tempat pelekatan virus ke sel inang⁶.

Patogenesis

Transmisi:

Virus zika menyebar pada manusia melalui gigitan nyamuk. Virus yang diperoleh dari nyamuk genus *Aedes* meliputi *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes leuteocephalus*, *Aedes aegypti*, *Aedes vitattus* dan *Aedes furcifer*. Beberapa bukti menyebutkan bahwa virus zika juga dapat ditransmisikan ke manusia melalui transfusi darah, transfusi perinatal dan transmisi seksual. Namun, jenis transmisi ini sangat jarang. Virus ini juga ditemukan pada satu kasus dalam air mani^{1,5,6}.

Siklus penyakit berlanjut dari host reservoir – nyamuk – host reservoir, 2-5 hari viremia di host, 5-7 hari dalam tubuh nyamuk, lalu kembali ke host^{1,7}.

Informasi terkait patogenesis ZIKV bersifat langka tapi flavivirus yang dibawa nyamuk dianggap sebelumnya mereplikasi diri dalam sel deindrit di dekat tempat inokulasi lalu menyebar ke kelenjar getah bening dan aliran darah. Walaupun replikasi flaviviral dianggap terjadi dalam sitoplasma seluler, beberapa penelitian menyatakan bahwa

antigen ZIKV dapat ditemukan dalam nukleus sel terinfeksi⁸.

Manifestasi Klinis

Laporan pertama tentang penyakit ZIKV pada manusia dilakukan pada tahun 1964. Simpson dalam penelitiannya menjelaskan tentang penyakit ZIKV pada pasien laki-laki berusia 28 tahun. Penyakit itu dimulai dengan sakit kepala ringan. Hari berikutnya, ruam makulopapular menutupi wajah, leher, badan, dan lengan atas, dan kemudian menjalar hingga telapak tangan dan kaki. Lalu demam disertai kelesuan, dan ruam memudar. Di hari ketiga, kondisi pasien mulai membaik dan hanya terdapat ruam yang menghilang di 2 hari berikutnya. ZIKV terisolasi dari serum yang didapatkan ketika sedang demam²⁷.

Pada tahun 1973, Filipe et al., melaporkan penyakit ZIKV melalui hasil laboratorium pada laki-laki dengan serangan demam, sakit kepala, dan sakit punggung yang akut tanpa ruam. ZIKV terisolasi dari serum yang didapat di hari pertama gejala, penyakit laki-laki itu sembuh dalam waktu ± 1 minggu²⁶.

Dari 7 pasien ZIKV di Indonesia yang digambarkan oleh Olson et al., semua pasien mengalami demam. Manifestasi lain termasuk anoreksia, diare, konstipasi, sakit perut, dan pusing.¹¹ Satu pasien mengalami konjungtivitis tapi tanpa ruam. Wabah di Yap Island ditandai oleh konjungtivitis ruam, dan artralgia. Manifestasi lain yang

jarang terjadi termasuk sakit kepala mialgia, sakit retro orbital, edema, dan muntah².

Masa Inkubasi:

Masa inkubasi (waktu dari paparan hingga munculnya gejala) penyakit virus zika tidak jelas, tapi sepertinya sekitar 3-12 hari.

Tanda-tanda dan Gejala:

Hanya sekitar 20-25% orang yang terinfeksi virus zika memunculkan gejala. Gejala infeksi virus zika yang paling umum adalah:

- Demam
- Demam makulopapular
- Sakit sendi (arthritis, arthralgia)
- Konjungtivitis (mata merah)
- Myalgia

Infeksi zika lebih serius karena berhubungan dengan dua kondisi syaraf:

- **Microcephaly:** cacat kelahiran serius di mana bayi memiliki kepala kecil dan perkembangan otak yang kurang sempurna. Hal ini dapat terjadi ketika ibu terinfeksi selama tiga bulan pertama kehamilan.
- **Sindrom Guillain-Barré:** Sindrom Guillain-Barre (GBS) adalah gangguan yang jarang di mana sistem imun seseorang merusak sel syaraf, menyebabkan kelemahan otot dan kadang, paralisis.

Diagnosis Laboratorium

Uji diagnosis infeksi ZIKV termasuk uji PCR pada sampel serum fase akut, yang mendeteksi virus RNA, dan tes lain untuk

mendeteksi antibodi tertentu terhadap ZIKV dalam serum. ELISA telah dibuat di Laboratorium Diagnosis dan Referensi Arboviral di Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (Ft. Collins, CO, AS) untuk mendeteksi immunoglobulin (Ig) M pada ZIKV¹. Sampel dari Yap Island, hasil silang reaktif serum pasien dalam fase penyembuhan terjadi lebih sering pada pasien dengan bukti infeksi flavivirus sebelumnya daripada pasien dengan infeksi ZIKV primer yang tampak^{1,2}. Silang reaktivitas lebih sering dicatat pada virus dengue daripada pada demam kuning, *Japanese encephalitis*, atau *West Nile virus*, tapi terlalu sedikit sampel yang diuji untuk memperoleh perkiraan sensitivitas dan kespesifikan ELISA secara akurat. IgM dapat dideteksi di awal 3 hari setelah serangkaian penyakit pada beberapa orang; 1 orang dengan bukti infeksi flavivirus sebelumnya belum menghasilkan IgM pada hari ke-5 melainkan hari ke-8¹. Antibodi penetralisir dihasilkan pada 5 hari pertama setelah infeksi. *Plaque Reduction Neutralization Assay* telah memperbaiki kemampuan spesifitas terhadap imunoassai, tapi masih dapat menghasilkan silang reaktif pada infeksi flavivirus sekunder. Uji PCR dapat dilakukan pada sampel yang didapat kurang dari 10 hari setelah infeksi; 1 pasien dari Yap Island masih menunjukkan RNA virus pada hari ke-11. Secara umum,

pengujian diagnostik infeksi flavivirus harus meliputi sampel serum fase akut yang dikumpulkan seawal mungkin setelah munculnya penyakit dan sampel kedua dikumpulkan 2 hingga 3 minggu setelah pengambilan pertama.

Tidak ada uji yang tersedia secara luas untuk infeksi zika. Pada kebanyakan orang, diagnosis berdasarkan gejala klinis dan kondisi epidemiologis (seperti wabah zika di wilayah pasien atau perjalanan ke wilayah di mana virus berputar). Uji diagnosis infeksi ZIKV mencakup:

1. **Reaksi Rantai Polimerase :**

Deteksi asam nukleat dengan reaksi rantai transcriptase-polymerase terbalik dengan target non-struktural protein 5 *genomic region* merupakan primer diagnosis. Hal ini berguna di 3-5 hari setelah munculnya gejala.

2. **Uji Serologis :**

ELISA dapat digunakan untuk hari ke-5. Memungkinkan silang reaksi dengan uji antibodi virus tersebut.

3. **Uji Amplifikasi Asam Nukleat :**

Uji amplifikasi asam nukleat untuk deteksi virus RNA juga dapat dilakukan.

4. **Plaque Reduction Neutralization Assay:**

Bertujuan untuk memperbaiki spesifikasi imunoassai, tapi masih

memungkinkan terjadi silang reaktif pada infeksi flavivirus sekunder.

Prognosis

Sebagian besar kasus infeksi virus zika bersifat ringan dan *self-limited*. Karena sifatnya yang ringan, lebih dari 80% kasus infeksi virus zika mungkin tidak diketahui². Namun, komplikasi serius telah dilaporkan di beberapa kasus, termasuk sindrom *Guillain-Barré*^{2,11}. Selain itu, keprihatinan yang besar terjadi pada malformasi kongenital karena transmisi transplacental virus disertai berbagai ketidaknormalan oftalmologis^{11,12}.

Pengobatan

Tidak ada vaksin atau pengobatan tertentu yang tersedia untuk mencegah atau mengobati infeksi virus zika. Gejalanya ringan dan hanya membutuhkan istirahat dan perawatan pendukung lainnya.

Pencegahan dan Pengendalian

1. **Pemusnahan dan Pengendalian Nyamuk:**

Hindari adanya penampungan air tergenang sehingga tidak menjadi tempat bertelur nyamuk, hindari sampah yang berakumulasi, gunakan jaring nyamuk di jendela dan pintu.

2. **Pencegahan Gigitan Nyamuk :**

Cara perlindungan pribadi untuk menghindari gigitan nyamuk harus dilakukan ketika berada di wilayah berisiko, tidur di

dalam jaring nyamuk, menggunakan losion anti nyamuk, tidak bepergian ke wilayah terjangkit.

3. **Kesadaran Masyarakat tentang Zika dan Nyamuk:** Penyuluhan tentang penyakit dan cara pencegahannya. Termasuk tindakan pencegahan dasar untuk melindungi mereka dari penyakit²⁷.

KESIMPULAN

Virus Zika (ZIKV) telah menyebar luas di Afrika dan Asia, sehingga dapat dianggap sebagai patogen yang berkembang. Penemuan ZIKV di komunitas yang terisolasi secara fisik di Yap Island merupakan bukti bahwa perjalanan atau niaga berpotensi untuk menyebarkan virus. Penyebaran ZIKV di seluruh dunia relatif sulit untuk bisa dideteksi karena silang reaktivitas diagnosis assai antibodi flavivirus. Penyakit ZIKV dapat dengan mudah berbau dengan dengue dan mungkin mengakibatkan penyakit selama wabah dengue. Penelitian penyebaran ZIKV dan dampak ZIKV pada kesehatan manusia membutuhkan kolaborasi antara dokter, pejabat kesehatan masyarakat, dan laboratorium rujukan berkualitas tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thiel J-H, Collet MS, Gould EA, Heinz FX, Meyers G, et al. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Deusselberger U, Ball LA, editors. *Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. Family *Flaviviridae*. pp. 981–998.
2. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509–520. [[PubMed](#)]
3. Haddock AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve Isolations of Zika virus from *Aedes* (*Stegomyia*) *Africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda Forest. *Bull World Health Organ.* 1964;31:57–69. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
4. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50:238–242. [[PubMed](#)]
5. Henderson BE, Hewitt LE, Lule M. Serology of wild mammals. *Virus Research Institute Annual Report.* 1968. pp. 48–51. East African Printer, Nairobi, Kenya.
6. Kirya BG, Okia NO. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 2: Monkey serology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977;71:300–303. [[PubMed](#)]
7. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76:552–562. [[PubMed](#)]
8. McCrae AW, Kirya BG, Tukei PM. Summary of an apparent epizootic of Zika virus: Pattern of incidence from *Aedes africanus* collected from the Zika Forest, 1969–1970. *Virus Research Institute Annual Report.* 1970. pp. 20–21. East African Printer, Nairobi.
9. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–2543. [[PubMed](#)]
10. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:442–445. [[PubMed](#)]
11. Simpson DI. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964;58:335–338. [[PubMed](#)]
12. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1973;43:315–319. [[PubMed](#)]

13. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75:389–393. [[PubMed](#)]
14. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:880–882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
15. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa A, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18 [Epub January 12, 2012] DOI: 10.3201/eid1802.111224. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
16. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152:687–696. [[PubMed](#)]
17. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1232–1239. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
18. Felsenstein J. PHYLIP - phylogeny inference package (version 3.2). *Cladistics.* 1989;5:164–166.
19. De Madrid AT, Porterfield JS. The flaviviruses (group B arboviruses): a cross-neutralization study. *J Gen Virol.* 1974;23:91–96. [[PubMed](#)]
20. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol.* 1998;72:73–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
21. Theiler M, Downs WG. The arthropod-borne viruses of vertebrates. New Haven and London: Yale University Press; 1973.
22. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Holmes EC, Gould EA, et al. Genomics and evolution of Aedes-borne flaviviruses. *J Gen Virol.* 91:87–94. [[PubMed](#)]
23. McCoy OR, Sabin AB, editors. (1964) *Dengue*. Washington, D.C.: Office of the Surgeon General, Department of the Army; 1964. pp. 29–62.
24. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identify? *J His Med Allied Sci.* 1971;26:243–262. [[PubMed](#)]
25. Asahina S. Transoceanic flight of mosquitoes on the Northwest Pacific. *Jpn J Med Sci Biol.* 1970;23:255–258. [[PubMed](#)]
26. Curry DP. A documented record of a long flight of *Ae. sollicitans*. *Proc New Jersey Mosq Exterm Ass.* 1939;26:36–39.

27. Chambers TJ, Halevy M, Nestorowicz A, Rice CM, Lustig S. West Nile virus envelope proteins: nucleotide sequence analysis of strains differing in mouse neuroinvasiveness. *J Gen Virol.* 1998;79(Pt 10):2375–2380. [[PubMed](#)]